

Supervivencia en pacientes con cáncer de ovario de la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander. Estudio descriptivo

Jesús Solier Insuasty,¹ Facundo Cobos,² Jairo Corso,³ Miguel Ángel Alarcón Nivia⁴

El objetivo de este estudio es determinar la supervivencia en pacientes con cáncer de ovario tratadas en la unidad de oncología del Hospital Universitario de Santander (HUS) de acuerdo a su clasificación histopatológica. Se incluyeron todas las pacientes con reporte histopatológico de cáncer de ovario entre Julio del 2001 a Diciembre del 2004. Se excluyeron aquellas que no cumplieron con los criterios de elegibilidad. El estudio incluyó a 27 pacientes. El tiempo mediano de seguimiento fue de seis meses y la supervivencia en el período del estudio fue del 100%. La mediana de edad fue de 50 años. El 70% de las pacientes cursaban con estados clínicos avanzados. La histología predominante correspondió a cistadenocarcinoma seroso papilar. En 27 pacientes con cáncer de ovario, 4 fueron bien diferenciados, 5 moderadamente diferenciados y 5 pobremente diferenciados, desconocido en 13 (35,3%) pacientes. Al comparar los valores medianos del marcador tumoral CA-125 (prequirúrgicos de 80,5U/ml y posquirúrgicos de 10,75U/ml) se observó una disminución significativa ($p=0,0017$). El 63% de las pacientes reportó un estado funcional mejor o igual a 2. La cirugía fue óptima en el 92,6% y sub-óptima en el 7,4% de las pacientes. No hubo complicaciones quirúrgicas tempranas ni tardías en el 85,2% y 81,5% de las pacientes, respectivamente. El 21,43% de las pacientes recibieron regímenes de quimioterapia en forma completa con el esquema ciclofosfamida-cisplatino. El 32,14% no requirió tratamiento con quimioterapia por estadio temprano. El 10,71% de las pacientes recibió el régimen Carboplatino-Ciclofosfamida. Una de las pacientes recibió quimioterapia intraperitoneal por Pseudomixoma peritonii. En seis meses de seguimiento 23 (85,19%) pacientes se encuentran libres de enfermedad. Niveles de CA-125 por debajo de 20U/ml con respecto a valores prequirúrgicos elevados por encima de 80U/ml, muestran en forma estadísticamente significativa la calidad de la cirugía citorréductora en tumores epiteliales. La realización de la máxima citorréducción quirúrgica por personal entrenado en el área logra cirugías óptimas con muy escasas complicaciones redundando en beneficio para la paciente. Se espera continuar con mayor reclutamiento de pacientes y seguimiento de los mismos con el propósito de observar y sacar conclusiones acerca del manejo de estas pacientes a largo plazo. **SaludUIS 2007; 39:16-22**

Palabras clave: supervivencia, cáncer, ovario, quimioterapia, cirugía estadificatoria

The aim of this study is to determine survival in patients with ovary cancer treated in the oncology unit of the Hospital Universitario de Santander (HUS) according to different histopathological types. All patients with an histopathological report of ovary cancer among July 2001 to December 2004 were included. Patients that didn't complete with the eligibility criteria were excluded. 27 patients were included in the study. The medium following time was six months and the survival during the study was 100%. The medium age was 50 years. 70% of the patients had advanced clinical states. The predominant histology corresponded to serous papillary cistadenocarcinoma. The grade of tumoral differentiation was: well differentiated in 5 patients, moderately differentiated in 5 patients, poorly differentiated in 5 patients and not specified by the pathology report in 35.3% of the patients. When comparing the medium values of the tumoral marker CA-125 (preoperative 80.5U/ml and postoperative 10.75U/ml) a significant decrease was observed ($p=0.0017$). 63% of the patients reported a functional state better or similar to two. The surgery was optimal in 92.6% of the patients and sub-optimal in 7.4% of them. There were not early or late surgical complications in 85.2% and 81.5% of the patients respectively. 21.43% of the patients received complete chemotherapy with the cyclophosphamide-cisplatin scheme. 32.14% didn't require chemotherapy treatment because of early tumoral stages. 10.71% of the patients received Carboplatin-Cyclophosphamide. One of the patients received intraperitoneal chemotherapy for Pseudomixoma peritonii. In the six months of following 85.19% of the patients were free of illness. Postoperative levels of CA-125 below 20U/ml with regard to preoperative values above 80U/ml, showed an statistically significant difference about the quality of cytoreductive surgery in epithelial tumors. The realization of maximum surgical cytoreduction by personnel trained in the area achieves optimal surgeries with very scarce complications redounding in benefit for the patient. It is hoped to continue with a bigger recruitment and pursuit of patients with the purpose of to observe and to reach conclusions about the handling of these patients in long term. **SaludUIS 2007; 39:16-22**

Key words: Survival, cancer, ovary, chemotherapy, surgical staging

INTRODUCCIÓN

La incidencia del carcinoma de ovario en los Estados Unidos es de 15 casos * 100.000 mujeres por año. Con una tasa de incidencia baja antes de los 40 años y que se incrementa

exponencialmente después de los 65 años.^{1-3,9,13,15} En Colombia es el segundo tumor ginecológico, después del cáncer de cuello uterino; el inicio es insidioso pero con alta letalidad. La edad promedio al diagnóstico es de 59 años y el 80% aparece en la postmenopausia.³ Según datos del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

durante el 2001 se atendieron 102 nuevos casos con predominio entre la cuarta y quinta décadas de la vida, correspondiendo al 3,8% de los tumores por sexo y el 2,3% del total de los tumores. La variedad histológica más frecuente fue el cistadenocarcinoma seroso papilar seguido del carcinoma endometroide, y del cistadenocarcinoma mucinoso.⁵ En el Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga, se encontró en mujeres que durante los años 1990 a 1995 el cáncer de ovario fue el cuarto tumor más frecuente (3,6%) precedido por los tumores malignos de cuello uterino (38,8%), mama (19,7%) y piel (7,6%)⁶ y en otro estudio realizado en la misma institución para el período de 1996 a 1999 se informó que fue la quinta causa (2,3%) presentándose entre los 50 a 59 años 9 casos; entre los 40 a 49 años 8 casos; y de 60-69 años 7 casos.⁷

El cáncer de ovario sigue siendo un peligroso enemigo de la salud y de la vida de cualquier mujer. Lamentablemente muchos de los cánceres de ovario se diagnostican tardíamente y los tratamientos en estadios avanzados curan a muy pocas pacientes. No se sabe el origen del cáncer de ovario, sin embargo hay hechos que deben tenerse en cuenta como factores de riesgo, a saber: menopausia tardía, nuliparidad, falta de la lactancia, embarazo en mujeres mayores de 30 años, historia personal de cáncer endometrial, colon, o seno.²

Si bien es cierto que en nuestro medio se cuenta con un equipo interdisciplinario para el tratamiento del cáncer de ovario, también es cierto que desconocemos los resultados de los tratamientos realizados. Este estudio descriptivo pretende conocer la supervivencia de las pacientes tratadas en la unidad de oncología del antes llamado Hospital Universitario Ramón Gonzales Valencia (HURGV), actualmente Hospital Universitario de Santander (HUS); los tipos histológicamente más frecuentes, los niveles de

marcadores tumorales prequirúrgicos y postquirúrgicos, el estado clínico de la enfermedad, el tipo de cirugía realizada en cuanto a la obtención de la citorreducción óptima o subóptima, el tipo de quimioterapia más frecuentemente utilizada con las respectivas complicaciones y el correspondiente conocimiento para nuestro medio en cuanto hace referencia a sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total.

METODOLOGÍA

Este es un estudio descriptivo en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario que consultaron a la Unidad de Oncología del HUS y que son sometidas a tratamiento en el período correspondiente entre septiembre del 2001 y diciembre del 2004.

Objetivo general: Determinar la supervivencia en pacientes con cáncer de ovario tratados en la unidad de oncología del HUS de acuerdo a los diferentes tipos histopatológicos.

Población del estudio: Pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor maligno y borderline de ovario que consultaron a la Unidad de Oncología del HURGV actual HUS de la ciudad de Bucaramanga, Colombia a partir de septiembre de 2001. Se hizo evaluación de la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad solo a aquellas pacientes que recibieron como mínimo 4 ciclos de quimioterapia adyuvante o que por su estado clínico únicamente necesitaban manejo con cirugía.

Criterios de inclusión: 1. Edad igual o mayor a 12 años con diagnóstico histopatológico por primera vez de cáncer primario de ovario corroborado por histopatología, sin metástasis cerebral, tratadas en la Unidad de Oncología del HUS. 2. Haber sido operadas por ginecólogo oncólogo. 3. Pacientes que pese a ser operadas en otra institución fueron posteriormente sometidas a cirugía citoreductora por Ginecólogo Oncólogo en el HUS, y que no habían recibido tratamiento previo con quimioterapia y/o radioterapia. 4. Cáncer de ovario temprano sometido a tratamiento únicamente con cirugía. 5. Pacientes posquirúrgicas que habían recibido Cisplatino o Carboplatino según su función renal. 6. Bilirrubinas Séricas <2mg/dL; recuento absoluto de Neutrófilos >2.000/dL; recuento de plaquetas >100.000/dL; Hemoglobina >10g/dL. 7. No tener antecedentes de neuropatía periférica o de tratamiento antitumoral concomitante. 8. Todas debían estar libres de enfermedad cardíaca inestable, infarto agudo de miocardio en los últimos 6 meses, embarazo o lactancia, trastornos neurológicos o psiquiátricos significativos.

¹ Internista. Oncólogo Clínico. Profesor Departamento de Medicina Interna, Universidad Industrial de Santander. Unidad de Oncología, Hospital Universitario de Santander.

² Ginecólogo y Obstetra. Universidad Industrial de Santander. Hospital Universitario de Santander.

³ Ginecólogo Oncólogo Clínico. Profesor Departamento de Ginecología, Universidad Industrial de Santander. Unidad de Oncología, Hospital Universitario de Santander.

⁴ Ginecólogo y Magister en Epidemiología. Profesor Departamento de Ginecología, Universidad Industrial de Santander.

Correspondencia: Dr. Insuasty. Unidad de Oncología, Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga. Colombia.
E-mail: jesussinsuastyasco@hotmail.com

Recibido: Mayo 4 2006 **Aceptado:** Noviembre 1 de 2006

Criterios de exclusión: neoplasias concomitantes o que por alguna razón no pudieran recibir el tratamiento con las dos modalidades terapéuticas (Cirugía y Quimioterapia), presencia de metástasis cerebral no descubierta al ingreso.

Análisis estadístico: para variables continuas se determinaron medidas de tendencia central según el caso (medias o medianas) con sus medidas de dispersión. Para variables categóricas se utilizaron proporciones. Se determinó la mediana del tiempo de seguimiento medida desde las fechas de diagnóstico y fecha de terminación del tratamiento hasta el último control o muerte, según el caso. Las proporciones se compararon con la chi cuadrado, las medias con pruebas de t student o análisis de varianza y las medianas con las pruebas no paramétricas. Se realizó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para comparar las medianas de edad de dos grupos que eran independientes.

Estándares éticos y regulatorios: este protocolo se creo de conformidad con los principios fijados en la declaración de Helsinki y siguió las regulaciones éticas del país. Conforme a la resolución 008430 del Ministerio de Salud Colombiano del 4 de octubre de 1993, por el cual se establecen las normas científicas, técnicas, y administrativas para la investigación en salud, y fue aprobado por los comités de investigación y de ética de las facultades de salud y del HUS/UIS.

RESULTADOS

De un total de 34 mujeres que ingresaron con diagnóstico de cáncer de ovario, 27 (79,4%) cumplieron los criterios de elegibilidad. Siete se excluyeron, cinco por tratamiento previo en otra institución y dos por falta de adherencia al tratamiento. El tiempo mediano de seguimiento fue de seis meses (rango de 0 a 37) y la supervivencia en el período del estudio fue del 100%.

Características al ingreso: La edad mediana de las mujeres incluidas fue de 50 años (rango de 24 a 70) (Figura 1). La tabla 1 define las características básales de las pacientes antes de la cirugía. Es importante destacar que 15 (70%) cursaban con estados clínicos avanzados. La histología predominante correspondió a cistadenocarcinoma seroso papilar. El grado de diferenciación tumoral no fue especificado por los reportes de patología en 13 (35,3%), fue pobremente diferenciado en cinco, moderadamente diferenciado en cinco y bien diferenciado en cuatro de las 27 pacientes, respectivamente.

La mayoría de marcadores solicitados siempre involucraron al CA-125. El valor mediano del marcador

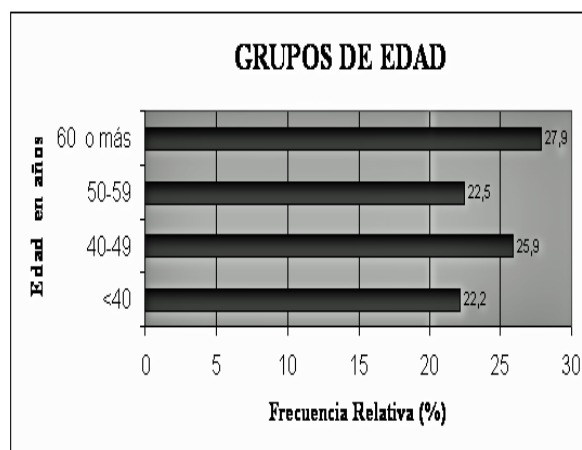


Figura 1. Grupos de edad de las pacientes con tumor de ovario de la unidad de oncología del HUS, Bucaramanga, Colombia, 2001-2004

CA-125 prequirúrgico fue de 80,5U/ml (n=24 88,9%). La mediana del CA-125 posquirúrgico se reportó en 10,75 U/ml. (ver Figuras 2 y 3). Al comparar los valores medianos de CA-125 prequirúrgicos y postquirúrgicos se observa que la mediana disminuyó significativamente luego de la cirugía (p=0,0017). En la figura 4 se observa la distribución de la diferencia de las 12 pacientes en la cual se obtuvo sustancial disminución del marcador. La B-HCG y la alfa proteína fueron realizadas a 4 (14,8%) y 3 (11,1%) pacientes, respectivamente. En tres pacientes no se obtuvieron marcadores tumorales prequirúrgicos.

Intervenciones y características clínicas: la tabla 2 muestra las variables perioperatorias de las integrantes del estudio. En 17 (63%) se reportó un estado funcional menor o igual a dos. Este no fue evaluado en 10 (37%) de las pacientes. Estas últimas corresponden a aquellas que fueron llevadas directamente a cirugía con “buenos estados funcionales” y no ameritaban discusión previa en junta multidisciplinaria.

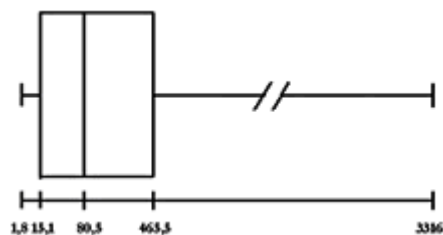


Figura 2. Gráfico de cajas y bigotes que muestra los valores prequirúrgicos del marcador Ca125 de las pacientes con tumor de ovario de la unidad de oncología del HUS, Bucaramanga, Colombia, 2001-2004. (n=24)

La cirugía fue óptima en 25 (92,6%) y subóptima únicamente en 2 (7,4%), figura 5. No hubo complicaciones quirúrgicas tempranas (primeras 72 horas postoperatorias) en 23 de las pacientes (85,2%), salvo una con infección de la herida quirúrgica y otras comorbilidades infecciosas sin importancia. Las complicaciones quirúrgicas tardías estuvieron ausentes en 22 (81,5%) pacientes. Una presentó linfociste (3,7%), dos eventración (7,4%) y dos presentaron pseudo obstrucción intestinal (14,8%). No se requirió en el presente estudio de cirugías de intervalo ni paliativas.

Tabla 1. Características clínicas, histológicas y de laboratorio de las pacientes con tumor de ovario al ingreso a la unidad de oncología del Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia, 2001-2004.

Características	Frecuencia	Frecuencia relativa (%)
<i>Grupos de edad en años</i>		
Menor a 40 años	6	22,2
40 a 49 años	7	25,9
50 a 59 años	6	22,2
60 y más años	8	29,9
<i>Estadio clínico</i>		
IA	8	29,6
IC	4	14,8
IIB	1	3,7
IIIA	1	3,7
IIIC	11	40,8
IV	2	7,4
<i>Histología</i>		
Serosos malignos	14	51,9
Mucinosos malignos	7	25,9
Mucinosos de malignidad límite	2	7,4
Endometrioides	2	7,4
De células de la granulosa	2	7,4
<i>Diferenciación</i>		
Bien	4	23,5
Moderado	5	17,7
Pobre	5	23,5
Sin especificar	13	35,3
<i>Marcadores tumorales prequirurgicos</i>		
Un marcador	19	70,4
Dos marcadores	3	11,1
Tres marcadores	2	7,4
No se han realizado	3	11,1

Tabla 2. Características perioperatorias de las pacientes con tumor de ovario al ingreso a la unidad de oncología del HUS, Bucaramanga, Colombia, 2001-2004.

Características	Frecuencia	Frecuencia Relativa (%)
<i>Estado funcional prequirúrgico</i>		
Grado 0	12	44,5
Grado 1	4	14,8
Grado 2	1	3,7
No evaluado	10	37,0
<i>Clasificación de la Cirugía</i>		
Óptima	25	92,6
Subóptima	2	7,4
<i>Complicaciones quirúrgicas tempranas</i>		
Infección de la herida quirúrgica	1	3,7
Diferentes a IVU, fístula, o infección de la herida	2	7,4
Ninguna	23	85,2
Sin información	1	3,7
<i>Complicaciones quirúrgicas tardías</i>		
Linfociste	1	3,7
Diferentes a linfociste, linfedemas y fístulas	4	14,8
Ninguna	22	81,5

Únicamente fueron sometidas a paracentesis terapéutica cinco (11,8%) de las pacientes.

Los esquemas de quimioterapia colombiana fueron aquellos vigentes para la época del estudio (antes de la inclusión del paclitaxel en el plan obligatorio de salud POS agosto/06). Seis (21,43%) recibieron los regímenes de quimioterapia en forma completa con el esquema cisplatino-ciclofosfamida (CP). Debido al estadio temprano y ante la ausencia de factores de riesgo para recaída nueve (32,14%) no requirieron tratamiento con quimioterapia.

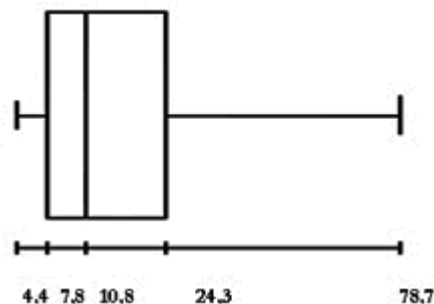


Figura 3. Gráfico de cajas y bigotes que muestra los valores posquirúrgicos del marcador Ca125 de las pacientes con tumor de ovario de la unidad de oncología del HUS, Bucaramanga, Colombia, 2001-2004. (n=14)

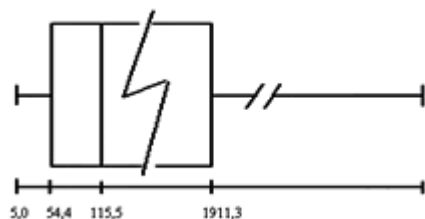


Figura 4. Gráfico de cajas y bigotes que muestra la diferencia de los valores prequirúrgicos y posquirúrgicos del marcador Ca125 de las pacientes con tumor de ovario de la unidad de oncología del HUS, Bucaramanga, Colombia, 2001-2004. (n=12)



Figura 5. Cirugía estandarizada de las pacientes con tumor de ovario en la unidad de oncología del HUS, Bucaramanga, Colombia, 2001-2004

Uno para cada una de las siguientes condiciones de las 27 pacientes recibieron: el régimen CP incompleto, no se realizó pese a estar indicado, o recibió el protocolo Paclitaxel cisplatino incompleto, respectivamente. El régimen Carboplatino-Ciclofosfamida fue aplicado en forma completa en 3 pacientes (10,71%) y en forma incompleta en dos. Dos pacientes recibieron monoquimioterapia oral con criterio paliativo, una fue tratada para tumores Mulleriano y otra recibió quimioterapia intra peritoneal para pseudomixoma peritonei, con excelente tolerancia y sin complicaciones.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se incluyeron 27 pacientes consecutivos evaluables. La mediana de edad fue de 50 años, destacándose que la enfermedad compromete a población más joven que la descrita en la literatura que es alrededor de los 60 años.^{1,7,26-31}

Con respecto al CA-125 en nuestro estudio se encontraron valores prequirúrgicos de 80,5 U/ml en 24 pacientes, posterior a la cirugía óptima los valores se

encontraron disminuidos en una forma estadísticamente significativa a 10,5 U/ml ($p=0,0017$), condición esta que nos habla de la calidad óptima alcanzada por la cirugía citorreductora lograda por experto, beneficio que redundará como factor favorable en la supervivencia al alcanzar un nadir de CA-125 menor de 20 U por mililitro solo con la cirugía citorreductora óptima incluso mucho antes de completar el tratamiento con un régimen de quimioterapia de primera línea.²⁶⁻³¹ Como se menciona en la mayoría de reportes también la histología de nuestras pacientes correspondió a cistadenocarcinoma en un 93%. Igualmente el 70% de los casos se presentaron con estadios clínicos avanzados y a la vez reunían criterios de alto riesgo. Pese a que el grado de diferenciación tumoral se considera como un factor de riesgo y pronóstico en los diferentes reportes;^{1,4,26-31} aún las descripciones histopatológicas de nuestro medio no precisan el diagnóstico hasta en un 35,3% de los casos; condición esta que en un momento dado puede dificultar la definición de conducta para el tratamiento de una paciente.

El excelente estado funcional de las pacientes, y el contar con personal entrenado facilitó la realización de la máxima citorreducción quirúrgica óptima en el 92,6% de las pacientes, con complicaciones tempranas escasas (11,1%) y tardías de 18,5% de los pacientes, susceptibles de fácil manejo médico.^{21,23,24,26-31}

El régimen de quimioterapia más frecuentemente utilizado fue Cisplatina-Ciclofosfamida (CP) el cual se repitió en una totalidad de 6 ciclos (correspondiendo al 100% de los ciclos programados) en el 21,43% de las pacientes. Tres de las pacientes (10,71%) recibieron el régimen Carboplatino-Ciclofosfamida, el cual se repitió en una totalidad de 6 ciclos (correspondiendo al 100% de los ciclos programados). Dos pacientes recibieron Monoquimioterapia oral con criterio netamente paliativo, una fue tratada para tumor Mulleriano y otra recibió quimioterapia intraperitoneal para pseudo mixoma peritonei. Estos regímenes fueron bien tolerados, con escasa toxicidad, la cual no ameritó hospitalizaciones por neutropenia febril u otro tipo de toxicidades. Las pacientes con buena función renal recibieron los esquemas con base a Cisplatino y aquellas con disminución de la misma (depuración de creatinina menor o igual a 60 mL/minuto) esquemas con base a Carboplatino.

Como es muy fácil deducir un buen número de pacientes realizan su tratamiento con quimioterapia en forma incompleta, o simplemente no acuden al mismo por falta de recursos económicos, condición esta que es muy tenida en cuenta por nuestro grupo de trabajo, de tal forma que se busca dar al paciente los regímenes más

económicos pero a la vez efectivos como ocurre con las combinaciones con base a cisplatino o sus derivados. Sigue nuestra lucha diaria para intentar tratar las pacientes con base a taxanes y cisplatino para casos de cáncer de ovario avanzado. Determinación esta, que se encuentra sujeta a las condiciones socioeconómicas de las pacientes y a la superación de las trabas administrativas interpuestas por las entidades aseguradoras.^{1,26-31} Es importante aclarar que al momento de enviar la versión corregida de este reporte para su publicación (septiembre de 2006), la legislación Colombiana recientemente aprobaba como medicamento del Plan Obligatorio de Salud a la Paclitaxel, hecho que indudablemente mejorará los resultados del tratamiento del cáncer de ovario avanzado en nuestro medio.

Es importante destacar que como centro de referencia oncológico, la unidad de oncología del Hospital Universitario de Santander, ha sido una de las pioneras en la aplicación de quimioterapia intraperitoneal. La paciente que hace parte del estudio presentó tolerancia y evolución favorable durante la aplicación de la quimioterapia regional.

Se siguen incluyendo más pacientes con el fin de ofrecerles la oportunidad de esta alternativa terapéutica.

Se reconocen las limitantes del presente estudio y se hace importante continuar el reclutamiento de pacientes y el diseño de estudios apropiados para estimar otro tipo de variables, entre ellas: sobrevida libre de enfermedad, sobrevida total y efectos colaterales de la quimioterapia. Sin embargo es importante destacar que a seis meses de seguimiento el 85,19% de las pacientes se encontraban libres de enfermedad y que dos de ellas que no pudieron recibir ningún tipo de citorreducción persistieron con enfermedad estable recibiendo los mejores cuidados sintomáticos.

CONCLUSIONES

La falta de un reporte sistemático del grado de diferenciación tumoral en la histopatología puede llevar a tomar conductas erróneas en el manejo de las pacientes con cáncer de ovario.

Lograr niveles de CA-125 por debajo de 20U/ml con respecto a valores prequirúrgicos mayores de 80U/ml mostró en forma estadísticamente significativa la calidad de la cirugía citorréductora en los tumores epiteliales.

La realización de la máxima citorreducción quirúrgica por personal entrenado en el área logra cirugías óptimas con muy escasas complicaciones redundando en beneficio para la paciente.

En seis meses de seguimiento el 85,19% de las pacientes se encuentran libres de enfermedad. Se espera continuar con un mayor reclutamiento de pacientes y seguimiento de los mismos con el propósito de observar y obtener conclusiones acerca del manejo de estas pacientes a largo plazo.

Si bien es cierto que el tiempo de seguimiento es corto, la tolerancia y respuesta a la quimioterapia en nuestra población de pacientes fueron bastante buenas.

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento muy especial al Dr. Miguel Angel Castro, Magíster en Epidemiología (C) por su orientación para la elaboración de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Dwight D., McGuire WP., et al, "Contemporary management of ovarian cancer." *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2001 Dec; 28(4):759-73
2. Fernández del Castillo C. Cáncer de ovario. Cáncer genital femenino. Programa de actualización continua para ginecoobstetra. PACGO-1. 1998; 45-54
3. Cáncer epitelial de ovario. Ginecología. Protocolo de manejo del Instituto Nacional de Cancerología 2001; 439-49
4. Vergote I., De Brabanter J., et al. "Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma." *Lancet* 2001; 357: 176-82
5. Marion Piñeros P., Pardo C., et al. "Management of advanced epithelial ovarian cancer on chemotherapy."
6. Castro MA., Cobos F., et al. "Registro y análisis del comportamiento del cáncer en la unidad de oncología de Hospital Ramón González Valencia de Bucaramanga durante los años 1990 a 1995." *Medicas UIS* 2000; 14: 92-7
7. Mantilla A, Vesga B, Insuasty J S "Registro del cáncer en la unidad de oncología del Hospital Ramón González Valencia de Bucaramanga en el período comprendido entre enero 01 de 1996 a diciembre 31 de 1999." Tesis de grado. Departamento de Medicina UNAB 2006; 9:14-19
8. Inbal M., Barnes-Kedar., Sharon EP. "Counseling the patient at risk in the BRCA1 and BRCA2." *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2002 Jun;29(2):341-66 vii
9. Randall TC., Rubin SC. "Cytoreductive surgery for

- ovarian cancer." *Surgical Clinics of North America* 2001; 81(4): 876-89
10. Piccart M., Bertelsen K., et al. "Cisplatin-paclitaxel improves progression-free survival compared with cisplatin-cyclophosphamide in advanced epithelial ovarian cancer." *Evidence-based Oncology* 2001; 2(1): 1765-98
 11. Spirtos NM., Eisenkop SM. "Second-look laparotomy after modified posterior exenteration: Patterns of persistence and recurrence in patients with stage III and stage IV ovarian cancer." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000; 182: 1233-43
 12. Inbal M., Barnes-Kedar., Sharon E. "Counseling the at risk patient in the BRCA1 and BRCA2 era." *Obstetrics and Gynecology Clinics* 2002; 2: 256-76
 13. Nadeem R., Abu-Rustum DS., et al. "Epithelial ovarian cancer." *Current Problems in Surgery* 1999; 36: 199-204
 14. Van Nagell JR., DePriest RD., et al. "The Efficacy of Transvaginal sonographic screening in asymptomatic woman at risk for ovarian cancer." *Obstetrical & Gynecological Survey* 2000; 55: 617-9
 15. Pichert G., Bolliger B., et al. "Evidence-based management options for woman at increased breast/ovarian cancer risk." *Annual of Oncology* 2003; 14: 9-19
 16. Huang G., Einstein Mark., et al. "Serum biomarkers for epithelial ovarian carcinoma." *Women's Oncology Review* 2003; 3(2): 117-26
 17. Fishman David., Cohen L., et al. "The scientific basic for the accurate detection of early stage epithelial ovarian carcinoma." *OB/GYN* 2002; 27(6): 11-5
 18. Banderas C., Bin Y., et al. "New technologies for the identification of markers for early detection of ovarian cancer." *Current opinión in Obstetric and Gynecology* 2003; 15: 51-5
 19. Usha M., Jacobs LJ. "Ovarian cancer screening in the general population." *Current Opinión in Obstetric and Gynecology* 2001; 13: 61-4
 20. Cochrane 2003 Review. "Contemporary magnament of advanced epithelial ovarian cancer on chemotherapy."
 21. Up to Date 2002. "Complication of radical gynecological."
 22. Schildkraut JM., Halaba S., Bastos E., et al. "Prognostic Factors in Early-Onset Epithelial Ovarian Cancer: A Population-based Study." *Obstetrics and Gynecology* 2000; 95: 119-27
 23. Tingulstad S., Skjeldestad FE., Halvorsen TB. "Survival and prognostic factors in patients with ovarian cáncer." *Obstetrics and Gynecology* 2003; 101: 885-91
 24. Tingulstad S., Skjeldestad FE., Hagen B. "The effect of centralization of primary surgery on survival in ovarian cancer patients." *Obstetrics and Gynecology* 2003; 102: 499-505
 25. Chan JK., Loizzi V., Lin YG. "Stages III and IV invasive epithelial ovarian carcinoma in younger versus older women: What prognostic factor are important?" *Obstetrics and Gynecology* 2003; 102: 156-61
 26. Cannistra SA. "Cancer of the Ovary." *The New England Journal of Medicine* 2004; 351: 2519-29
 27. Pecorelli S., Odicino F., Maisonneuve P., et al. "FIGO annual report of the results of treatment in gynaecological cancer: Carcinoma of the ovary." *J Epidemiol Biostat*, 2001; 6 (1) 4
 28. Khunamornpong S., Suprasert P., Pojchamarnwiputh S., et al. "Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas of the ovary: Evaluation of the diagnostic approach using tumor size and laterality." *Gynecol Oncol* 2006; 101: 152-7
 29. Seidman JD., Kurman RJ., Ronnett BM. "Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: Incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis." *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 985-93
 30. Hess V., A'Hern R., Nasiri N., et al. "Mucinous epithelial ovarian cancer: A separate entity requiring specific treatment." *J Clin Oncol* 2004; 22: 1040-4
 31. Cannistra SA. "Cancer of the ovary." *N Engl J Med* 2004; 351: 2519-29